

PŘEHLEDNÝ REFERÁT

Studie FIELD přednesena a uveřejněna. Nepřesvědčivé výsledky fenofibrátu u diabetiků.

J. Widimský sen.

Klinika kardiologie IKEM, Praha, přednosta prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC

Souhrn

Prognóza pacientů s diabetes mellitus 2. typu bez infarktu myokardu je stejně vážná jako pacientů po prodělaném infarktu myokardu, kteří nemají diabetes mellitus. Proto je velký zájem o možnosti prevence ICHS u diabetiků nejen energickou léčbou hypertenze, ale také hypolipidemickou léčbou. S velkým zájmem byly proto očekávány výsledky studie FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes). Studie FIELD randomizovala 9 795 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a výchozími hodnotami celkového cholesterolu 3,0 až 6,5 mmol/l a k tomu buď poměrem celkový cholesterol/HDL-cholesterol $\geq 4,0$ nebo hodnotami plazmatických triglyceridů mezi 1,0 až 5,0 mmol/l na léčbu 200 mg mikronizovaného fenofibrátu nebo placebo. Jelikož fenofibrát příznivě ovlivňuje typickou lipidovou poruchu u diabetiků, očekávaly se veskrze příznivé výsledky fenofibrátu. Studie nesplnila primární cíl studie koronární úmrtí/nefatální infarkty myokardu (nevýznamné snížení o 11 %). Fenofibrát sice významně snížil nefatální infarkty myokardu a revaskularizace myokardu, avšak celková mortalita i kardiovaskulární mortalita nebyly příznivě ovlivněny a vykazovaly dokonce nevýznamný trend ke zhoršení. Navíc příznivý účinek fenofibrátu na nefatální infarkty myokardu a revaskularizace byl přítomen jen u osob bez dřívějšího kardiovaskulárního onemocnění a jen u osob mladších 65 let. Fenofibrát příznivě ovlivnil některé diabetické mikrovaskulární komplikace (nefropatii a retinopatii). Výsledky studie FIELD představují tak zklamání a v klinické praxi zůstanou proto beze změny dosavadní doporučení priority léčby dyslipidemie statiny i u pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

Klíčová slova FIELD studie - fenofibrát - diabetes mellitus

Na kongresu Americké kardiologické společnosti (American Heart Association) v Dallasu (Texas, USA) v listopadu roku 2005 byly poprvé předneseny dlouho očekávané výsledky studie FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes). Studie FIELD byla současně uveřejněna na internetové verzi časopisu Lancet [1].

Ischemická choroba srdeční se vyskytuje u diabetiků v jakékoliv věkové skupině 3krát až 4krát častěji nežli u osob bez diabetu. Vysoká prehospitizační, hospitalizační i následná mortalita diabetiků s infarktem myokardu zkracuje život průměrně o 5 - 10 let [2]. Navíc se ukázalo, že prognóza pacientů s diabetes mellitus 2. typu bez infarktu myokardu je stejně vážná jako pacientů po prodělaném infarktu myokardu, kteří nemají diabetes mellitus [3]. Proto je velký zájem o možnosti prevence ICHS u diabetiků nejen energickou léčbou hypertenze, ale také hypolipidemickou léčbou.

S velkým zájmem byly proto očekávány výsledky studie FIELD [1]. Studie FIELD randomizovala 9 795 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a výchozími hodnotami celkového

cholesterolu 3,0 až 6,5 mmol/l a k tomu buď poměrem celkový cholesterol/HDL-cholesterol $\geq$ 4,0 nebo hodnotami plazmatických triglyceridů mezi 1,0 až 5,0 mmol/l na léčbu 200 mg mikronizovaného fenofibrátu nebo placebo [1]. Do studie byli zařazeni jak pacienti bez anamnézy kardiovaskulárního onemocnění (n = 7 664), tak pacienti s anamnézou kardiovaskulárního onemocnění (n = 2 131). Žen bylo v souboru studie FIELD 37 %. Nízké hodnoty HDL-cholesterolu vykazovalo 5 820 (59 %) pacientů studie (u mužů < 1,03 mmol/l, u žen < 1,29 mmol/l). Zvýšené hodnoty triglyceridů (> 1,7 mmol/l) mělo 5 093 (52 %) pacientů studie.

Pacienti léčení statiny do studie nebyli zahrnuti, ale protokol studie dovoľoval předpis statinů, pokud to ošetřující lékaři považovali za nutné. To mělo za následek, že na konci studie 1 776 pacientů placebové skupiny a 944 pacientů skupiny léčené fenofibrátem užívalo navíc jiné hypolipidemikum, kterým byly z 93 % (94 % resp.) statiny.

Z celkového souboru nemocných nemělo 78 % pacientů srdeční onemocnění při vstupu do studie. Průměrné trvání studie činilo 5 let.

Léčba fenofibrátem vedla podle očekávání k významnému snížení triglyceridů o 29 % a k mírnému snížení LDL-cholesterolu o 12 %. HDL-cholesterol se zvýšil na počátku studie ve skupině léčené fenofibrátem o 5 %, avšak toto zvýšení se v průběhu studie zmenšilo na pouhých 2 %.

Primární cíl studie FIELD

Primárním cílem studie bylo zjistit, zda léčba mikronizovaným fenofibrátem (200 mg) povede oproti placebo k významnému snížení kombinace koronárních úmrtí + nefatálních infarktů myokardu. Studie FIELD bohužel tento primární cíl nesplnila. Ve studii došlo k 11% snížení primárního cíle, které však nebylo statisticky významné (tab. 1). Léčba fenofibrátem sice významně snížila nefatální infarkty myokardu, ale koronární úmrtí byla nevýznamně vyšší ve skupině léčené fenofibrátem (tab. 1).

Nelze vyloučit, že tyto výsledky mohly být způsobeny nerovnoměrným používáním statinů - v placebové skupině užívalo 36 % statiny, zatímco ve skupině léčené fenofibrátem asi 19 %. Po adjustaci na tento rozdíl bylo snížení primárního cíle statisticky významné a činilo 19 % (p = 0,01). Výsledky této retrospektivní analýzy však musíme brát kriticky, protože léčba statiny nebyla randomizována.

Je zajímavé, že nevýznamné snížení primárního cíle studie o 11 % bylo tvořeno jednak významným snížením primárního cíle studie o 25 % u pacientů bez předchozího kardiovaskulárního onemocnění, jednak nevýznamným zvýšením o 8 % u pacientů s předchozím kardiovaskulárním onemocněním.

Sekundární cíle

Ve studii FIELD však došlo k významnému snížení některých sekundárních cílů, které ukazuje tab. 2. Ze sekundárních cílů poklesl významně výskyt všech kardiovaskulárních příhod (zahrnovaly koronární úmrtí, nefatální infarkty myokardu, cévní mozkové příhody a revaskularizace koronární nebo karotické). Snížení všech kardiovaskulárních příhod bylo způsobeno hlavně významným snížením výskytu nefatálních infarktů myokardu a významným snížením revaskularizací (tab. 2). Rozdíl se objevil po 2 letech trvání studie.

Výskyt všech kardiovaskulárních příhod byl nižší o 19 % u osob bez dřívějšího kardiovaskulárního onemocnění, ale u osob s dřívějším kardiovaskulárním onemocněním nebyl výskyt těchto příhod léčbou fenofibrátem významně ovlivněn.

Naproti tomu nebyla léčbou fenofibrátem ovlivněna koronární mortalita ani celková mortalita a tyto oba sekundární cíle vykazovaly naopak nevýznamné zvýšení v neprospěch fenofibrátu. Výskyt cévních mozkových příhod byl nevýznamně nižší ve skupině léčené fenofibrátem o 10 %.

Prespecifikovaná analýza studie ukázala, že příznivý účinek fenofibrátu byl pozorován u pacientů bez srdečního onemocnění, zatímco u pacientů s již přítomným srdečním onemocněním nevedla léčba fenofibrátem k žádnému příznivému účinku.

Rozdíly byly také zjištěny ve skupinách rozdělených podle věku - < 65 let a ≥ 65 let. Zatímco u pacientů mladších 65 let bylo zjištěno významné snížení všech kardiovaskulárních příhod o 20 % ($p = 0,003$), u pacientů starších nebyl rozdíl významný.

Celková mortalita a kardiovaskulární mortalita nebyly fenofibrátem významně ovlivněny. Úmrtí na jiné než kardiovaskulární příčiny byla ve skupině léčené fenofibrátem nevýznamně o 19 % častější.

Terciární cíle

Terciárními cíli studie FIELD byl výskyt některých diabetických komplikací. U 539 (11 %) pacientů placebové skupiny došlo k progresi normoalbuminurie do mikroalbuminurie nebo k progresi mikroalbuminurie do albuminurie. Taková progres se vyskytla významně méně často ve skupině nemocných léčených fenofibrátem ($n = 466 = 9$ %).

Ústup albuminurie nebo mikroalbuminurie byl zjištěn u 400 (8 %) pacientů placebové skupiny a 462 (9 %) skupiny léčené fenofibrátem. Tyto nálezy značí, že 2,6 % pacientů léčených fenofibrátem vykazovalo méně progresu albuminurie nebo naopak její regresi. Tento rozdíl byl statisticky významný ($p = 0,002$).

Významně více pacientů muselo v placebem léčené skupině podstoupit laserovou léčbu retinopatie nežli ve skupině léčené fenofibrátem (5,2 % vs 3,6 %, $p = 0,0003$).

Toto snížení mikrovaskulárních komplikací diabetu nebylo dosud pozorováno při léčbě statiny.

Snášlivost léčby

Léčba fenofibrátem byla dobře snášena, což nepřekvapuje. Fenofibrát užívalo 90 % pacientů po celou dobu trvání studie. Výskyt pankreatitidy byl však lehce významně vyšší ve skupině léčené fenofibrátem (0,8 % vs 0,5 %; $p = 0,032$) a také plicní embolie se vyskytovala významně častěji ve skupině léčené fenofibrátem (1,1 % vs 0,7 %; $p = 0,022$), i když výskyt byl nízký.

Výsledky studie představují jistě zklamání pro mnohé. Očekávalo se, že u diabetiků, jejichž lipidová porucha se vyznačuje jen menším zvýšením LDL-cholesterolu, zato však významným zvýšením triglyceridů, snížením HDL-cholesterolu a výskytem malých denzních

částic LDL-cholesterolu, budou výsledky léčby fenofibrátem přinejmenším rovnocenné výsledkům statinových studií u diabetiků pozorovaných ve studii CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [4] nebo ve studii Heart Protection study [5]. Navíc předchozí studie s fibráty nasvědčovaly tomu, že by účinek fibrátů mohl být podstatně větší právě u pacientů s diabetes mellitus 2. typu oproti pacientům bez diabetes mellitus.

Studie s ostatními fibráty

Primárně-preventivní studie s fibráty

Z primárně-preventivních studií to byla studie Helsinki Heart Study [6], ve které post-hoc analýza zjistila, že u pacientů s diabetes mellitus došlo po léčbě gemfibrozilem k výrazně většímu snížení koronárních příhod (byť nevýznamnému) nežli u ostatních pacientů.

Sekundárně-preventivní studie

Studie VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention trial) [7] docílila lepších výsledků u pacientů s diabetes mellitus 2. typu nežli studie FIELD [1]. Právě ve studii VA-HIT [7] bránil gemfibrozil recidivám koronárních příhod více u pacientů s diabetem nebo metabolickým syndromem. Rovněž nedávno zveřejněná další analýza studie BIP (Bezafibrate Infarct Prevention) [8] demonstrovala větší snížení kardiovaskulárních příhod u pacientů s metabolickým syndromem.

Autoři studie FIELD však ke svému i našemu překvapení nezjistili rozdíly ve výsledcích mezi osobami s metabolickým syndromem či bez něho. Navíc snížení koronárních příhod (nefatálních) zjištěné ve studii FIELD bylo menší nežli ve zmíněných jiných studiích s fibráty - studie VA-HIT [7], studie BIP [8].

Také je vhodné uvést závěry nedávno uveřejněné metaanalýzy vlivu hypolipidemik a diety na mortalitu [9]. Podle této metaanalýzy je jakékoliv možné snížení srdeční mortality vlivem fibrátů vyrovnáno zvýšeným rizikem úmrtnosti na jiná než kardiovaskulární onemocnění [9]. To bylo poprvé pozorováno v rozsáhlé primárně preventivní studii SZO s klofibrátem s 15 000 účastníky, které se účastnila i Praha (IKEM) [10]. Také ve studii FIELD [1] bylo zjištěno nevýznamné zvýšení úmrtí na jiná nežli kardiovaskulární onemocnění.

Závěr

Co říci závěrem? Studie FIELD přinesla některé překvapivé nálezy, které není snadné vysvětlit. Proč nejsou fibráty schopné snížit celkovou mortalitu? Proč je účinek fenofibrátu přítomen u osob bez dřívějšího onemocnění a chybí u pacientů s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním? Proč je účinek fenofibrátu přítomný u osob mladších 65 let a chybí u starších osob? Proč není účinek fenofibrátu větší u osob s metabolickým syndromem jako ve studii BIP s bezafibrátem? Autoři nedávají na tyto otázky uspokojivé vysvětlení. Připomínají však, že k určité heterogenitě studie mohla přispět léčba statiny u části nemocných a daleko menší zvýšení HDL-cholesterolu, nežli očekávali. Příjemným překvapením studie byl příznivý účinek na mikrovaskulární onemocnění diabetiků.

Ediční článek časopisu Lancet ke studii FIELD [11] se právem ptá: „Měli by po studii FIELD být léčeni diabetici fenofibrátem?“ a zároveň na svou otázku odpovídá negativně. Americké směrnice [12] doporučují u diabetiků léčbu statiny, protože jejich účinnost je velmi dobře

doložena. Je na místě připomenout hlavní výsledky statinových studií. Opírají se zejména o výsledky studie CARDS [4] a studie Heart Protection Study [5]. Je na místě tyto výsledky připomenout.

Primárním cílem studie CARDS [4] byla doba do prvního vzniku následujících komplikací: akutní koronární syndrom, koronární revaskularizace, nebo cévní mozková příhoda. Studie CARDS byla přerušena o 2 roky dříve nežli bylo plánováno, primární cíl byl již v té době významně snížen o 37 % ($p = 0,001$). Medián trvání studie CARDS činil 3,9 let. Celková mortalita byla ve skupině nemocných léčených atorvastatinem snížena o 27 % ($p = 0,059$). Akutní koronární příhody byly ve studii CARDS s 10 mg atorvastatinu sníženy o 36 %, cévní mozkové příhody dokonce o 48 %. Nálezy studie CARDS odpovídají nálezům studie Heart Protection Study [5], ve které bylo zjištěno u 2 912 pacientů s diabetes mellitus 2. typu bez předchozí okluzivní cévní choroby snížení relativního rizika léčbou 40 mg simvastatinu oproti placebo o 33 % ($p = 0,0003$).

Americká doporučení hypolipidemické léčby u diabetiků se po studii FIELD jistě nebudou měnit. Nicméně otázka zůstává: jaká je účinnost léčby kombinací statin + fibrát? Tato kombinace se jeví logická u pacientů s kombinovanou hyperlipidemií. Naše dřívější jednorozhodnutí zkušenosti s kombinací fluvastatinu a fenofibrátu ukázaly jak větší hypolipidemickou účinnost, tak i dobrou snášenlivost [13,14]. Studie účinnosti kombinace léčby statin + fibrátů ACCORD již byla zahájena [15].

Studie ACCORD se snaží zodpovědět následující otázky:

1. Je intenzivní léčba glykemie snažící se snížit glykovaný hemoglobin pod 6,0 % účinnější nežli léčba spokojující se s dosažením hodnot 7,0 - 7,9 %?
2. Je léčba dyslipidemie u diabetiků kombinací statinu a fibrátu účinnější nežli léčba monoterapií statinem?
3. Je antihypertenzní léčba snižující systolický krevní tlak pod 120 mm Hg účinnější nežli léčba snižující tento tlak jen pod 140 mm Hg?

Nežli získáme tyto odpovědi, budeme empiricky používat u kombinované hyperlipidemie léčbu kombinací statinu a fibrátu a fibráty zůstanou i nadále léky volby u pacientů s izolovanou výraznou hypertriglyceridemií.

Nicméně u diabetes mellitus 2. typu nebyla suverenita statinů studií FIELD ohrožena.

Literatura

1. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.
2. Zuanetti G, Latini R, Maggiori AP et al. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1788-1794.

3. Haffner MS, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN for the CARDS Group. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
5. Collins R, Armitage J, Parish S for the Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
6. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia-safety, treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1337-1345.
7. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2597-2604.
8. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1154-1160.
9. Studer M, Briel M, Leimenstoll B et al. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality. A systematic review. *Arch Intern Med* 2005; 165: 725-730.
10. A cooperative trial on the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate: report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 1978; 40: 1069-1118.
11. Colhoun H. After FIELD: should fibrates be used to prevent cardiovascular disease in diabetes? *Lancet* 2005; 366: 1829-1831.
12. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN and Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment. Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-732.
13. Widimský J, Hulínský V, Balažovjeh I et al. Dlouhodobá léčba kombinované hyperlipidémie kombinací fluvastatinu s fenofibrátem. *Vnitř Lék* 1999; 45: 2120-2126.
14. Widimský J, Hulínský V, Lánská V et al. Kombinace fluvastatinu s fenofibrátem v léčbě kombinované hyperlipidémie. *Cor Vasa* 1998; 40: 17-22.
15. ACCORD <http://www.accordtrial.org/public/index.cfm>

prof. MUDr. Jiří Widimský, sen., DrSc., FESC, ČLA
www.ikem.cz
e-mail: widimsky@post.cz

Doručeno do redakce: 24. 11. 2005

Přijato po recenzi: 29. 11. 2005

Tab. 1. Primární cíle studie FIELD.

Cíl	Placebo n = 4900	Fenofibrát n = 4895	Relativní riziko (95% CI)	P
koronární úmrtí/nefatální IM	288 (6 %)	256 (5 %)	0,89 (0,75 - 1,05)	0,16
koronární úmrtí	93 (2 %)	110 (2 %)	1,19 (0,90 - 1,57)	0,22
nefatální IM	207 (4 %)	158 (3 %)	0,76 (0,62 - 0,94)	0,010

IM - infarkt myokardu

Tab. 2. Sekundární cíle studie FIELD.

Cíl	Placebo n = 4900	Fenofibrát n = 4895	Relativní riziko (95% CI)	P
všechny K-V příhody	683 (14 %)	612 (13 %)	0,89 (0,80 - 0,99)	0,035
K-V mortalita	127 (3 %)	140 (3 %)	1,11 (0,87 - 1,41)	0,41
celková mortalita	323 (7 %)	356 (7 %)	1,11 (0,95 - 1,29)	0,18
všechny cévní mozkové příhody	175 (4 %)	158 (3 %)	0,90 (0,73 - 1,12)	0,36
cévní mozkové příhody nehemorhagické	158 (3 %)	144 (3 %)	0,91 (0,73 - 1,14)	0,43
koronární revaskularizace	364 (7 %)	290 (6 %)	0,79 (0,68 - 0,93)	0,003
všechny revaskularizace	471 (10 %)	380 (8 %)	0,80 (0,70 - 0,92)	0,001

K-V - kardiovaskulární